Document généré le 19 juil. 2025 14:53

Santé mentale au Québec

Psychose et toxicomanie : le cimetière des évidences
Psychosis and addiction: The evidence cemetery

Stéphane Potvin, Ph. D. et Martin Lalonde, MD

Volume 39, numéro 2, automne 2014

Nouveaux paradigmes en toxicomanie : complexité et phénomènes émergents à l'avant-plan

URI : https://id.erudit.org/iderudit/1027833ar
DOI : https://doi.org/10.7202/1027833ar

Aller au sommaire du numéro

Éditeur(s)

Revue Santé mentale au Québec

ISSN

0383-6320 (imprimé)
1708-3923 (numérique)

Découvrir la revue

Citer cet article

Potvin, S. & Lalonde, M. (2014). Psychose et toxicomanie : le cimetière des évidences. *Santé mentale au Québec*, *39*(2), 75–98. https://doi.org/10.7202/1027833ar

Résumé de l'article

L'objectif de cet article est d'évaluer la qualité des évidences produites par les 25 méta-analyses publiées dans le domaine de la comorbidité entre la psychose et la toxicomanie. L'évidence suggère que le cannabis serait un facteur de risque dans le développement de la psychose. Cette relation est toutefois faible, et ses implications demeurent équivoques. La prévalence de la consommation de tabac, d'alcool et de cannabis est élevée dans la psychose, mais elle semble surestimée, puisqu'inférée à partir d'études cliniques et non pas populationnelles. La toxicomanie est associée à une exacerbation des symptômes positifs et dépressifs de la schizophrénie, mais cette observation est basée sur des études transversales, et non pas longitudinales. Une forte association existe entre la toxicomanie et la violence dans la psychose, mais celle-ci n'est pas pondérée en fonction de divers facteurs confondants. Les effets de la toxicomanie sur la cognition dans la schizophrénie sont hétérogènes. Le bupropion et la varénicline augmentent les taux de cessation tabagique dans la schizophrénie, mais cette observation est basée sur un petit nombre d'études. Enfin, les traitements intégrés ne semblent pas supérieurs aux traitements habituels offerts à cette population comorbide. Le champ de la comorbidité demeure certainement un immense défi pour la médecine fondée sur les évidences.

Tous droits réservés © Département de psychiatrie de l'Université de Montréal, 2014

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

https://www.erudit.org/fr/

Psychose et toxicomanie : le cimetière des évidences

Stéphane Potvin, Ph. D.[a,b]

Martin Lalonde, MD[a,b]

RÉSUMÉ L'objectif de cet article est d'évaluer la qualité des évidences produites par les 25 méta-analyses publiées dans le domaine de la comorbidité entre la psychose et la toxicomanie. L'évidence suggère que le cannabis serait un facteur de risque dans le développement de la psychose. Cette relation est toutefois faible, et ses implications demeurent équivoques. La prévalence de la consommation de tabac, d'alcool et de cannabis est élevée dans la psychose, mais elle semble surestimée, puisqu'inférée à partir d'études cliniques et non pas populationnelles. La toxicomanie est associée à une exacerbation des symptômes positifs et dépressifs de la schizophrénie, mais cette observation est basée sur des études transversales, et non pas longitudinales. Une forte association existe entre la toxicomanie et la violence dans la psychose, mais celle-ci n'est pas pondérée en fonction de divers facteurs confondants. Les effets de la toxicomanie sur la cognition dans la schizophrénie sont hétérogènes. Le bupropion et la varénicline augmentent les taux de cessation tabagique dans la schizophrénie, mais cette observation est basée sur un petit nombre d'études. Enfin, les traitements intégrés ne semblent pas supérieurs aux traitements habituels offerts à cette population comorbide. Le champ de la comorbidité demeure certainement un immense défi pour la médecine fondée sur les évidences.

MOTS CLÉS psychose, substances psychoactives, cognition, traitement, effets psychiatriques

Psychosis and addiction: The evidence cemetery

ABSTRACT ***Objectives*** The comorbidity between psychosis and substance use has attracted wide attention over the years, and a vast literature is now available for meta-analytic treatment. In the field, a majority of authors assume that cannabis

a. Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal, Montréal, Canada.

b. Département de psychiatrie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Canada.

smoking is a risk factor for psychosis, that substance abuse is highly prevalent in schizophrenia, that substance abuse worsens the prognosis of schizophrenia, and that integrated treatments have greater efficacy than treatment-as-usual for this complex population. The objective of the current article is to review the meta-analyses that have been published in the comorbidity field in order to determine if the above-mentioned assumptions are substantiated by evidence or not. ***Methods*** A search of the literature was performed using PubMed, PsycINFO and EMBASE. The literature search retrieved a total of 25 systematic quantitative reviews, addressing the following issues: etiology, age at onset, prevalence rates, cognition, treatment, as well as psychiatric, neurologic and functional outcomes. ***Results*** Evidence shows that the prevalence of tobacco smoking, cannabis smoking and alcohol use is elevated in psychosis. However, this prevalence is likely to be over-estimated since studies have been performed in clinical settings rather than the general population. Reliable evidence also suggests that cannabis smoking is a risk factor for psychosis outcomes. However, the association is rather small and it remains difficult to draw an unequivocal public health message from this literature. In the same vein, evidence suggests that cannabis smoking is associated with an earlier age at onset of psychosis. However, this observation is derived from cross-sectional studies, not longitudinal ones; thus, no undisputable claims on causality can be made from them. On clinical grounds, some evidence also suggests that substance use is associated with self-harm, increased positive and depressive symptoms in psychosis patients, but this evidence is derived from cross-sectional studies, not longitudinal ones. Cocaine may exacerbate antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms in schizophrenia, but this observation is based on a small number of studies. In the case of violence, the aggregation of studies involving very large samples of patients has shown a strong association with substance abuse in psychosis patients. However, this association is based on statistics that are not adjusted for potential confounds, and the role of cluster-B personality disorders in the substance abuse-violence association has yet to be determined from an evidence-based perspective. The effects of psychoactive substances on cognition in psychosis patients are inconsistent and contradictory. In terms of treatment, evidence shows that bupropion and varenicline increase tobacco smoking cessation rates in psychosis. However, this observation is based on a small number of studies. Finally, there is no evidence that integrated psychosocial interventions are superior to treatment as usual in this population. This lack of efficacy may due to a real lack of efficacy or to methodological problems making the comparison of intervention studies difficult. ***Discussion*** The evidence supporting the main assumptions of the comorbidity field is not as strong as it may seem. Moreover, important gaps in our understanding of the psychosis-addiction comorbidity remain. Due to lack of interest or lack of data, no meta-analysis has been performed, in the dual-diagnosis population, on injectable antipsychotics, subjective reasons for use, treatment

compliance, medical comorbidities, the social context of use, the neurobiological links between substance use and psychosis, as well as the comparative efficacy of nicotine replacement therapy.

KEYWORDS Psychosis – psychoactive substances – cognition – treatment – psychiatric outcomes

Introduction

La schizophrénie représente un emblème en psychiatrie en matière de médecine fondée sur les évidences. Pour vous en convaincre, il vous suffit des taper les mots « schizophrénie » et « méta-analyse » dans PubMed, et vous tomberez sur 1398 méta-analyses publiées avant janvier 2014 abordant des thèmes comme la génétique, la psychopharmacologie, l'intervention psychosociale, la cognition et l'imagerie cérébrale.

La comorbidité entre la schizophrénie et la toxicomanie n'est pas en reste en ce qui concerne la médecine fondée sur les évidences, puisque bon nombre de méta-analyses ont été publiées sur cette thématique au fil des ans (voir ci-bas). Dans le domaine de la comorbidité, une majorité d'auteurs et de cliniciens soutiennent que la consommation de cannabis est un facteur associé au développement de la psychose ; que la toxicomanie est hautement prévalente dans la schizophrénie ; que la toxicomanie nuit au pronostic de la schizophrénie ; et que les traitements intégrés sont supérieurs aux soins habituels (*treatment as usual*) offerts à cette population (Drake *et al.*, 2007 ; Mueser *et al.*, 1998 ; Semple *et al.*, 2005 ; Ziedonis *et al.*, 2005). Le présent article est une revue systématique des méta-analyses publiées à ce jour dans le domaine de la comorbidité entre la psychose et la toxicomanie. En plus d'offrir un portrait global des connaissances, l'article vise à déterminer si les quatre grands postulats du domaine de la comorbidité sont fondés sur des évidences.

Méthodes

Une fouille des écrits scientifiques publiés avant janvier 2014 a été effectuée à l'aide de PubMed, EMBASE et PsycInfo. Les mots clés suivants ont été utilisés : schizophrénie (schizophrenia) OU (OR) psychose (psychosis) ET (AND) alcool (alcohol) OU (OR) amphétamines

(amphetamines) OU (OR) cannabis OU (OR) cocaïne (cocaine) OU (OR) opioïdes (opioids) OU (OR) phencyclidine OU (OR) tabac (tobacco) ET (AND) méta-analyse (meta-analysis). Toute méta-analyse portant sur la relation entre la psychose et la toxicomanie a été incluse. Les revues de la documentation scientifique qualitatives n'ont pas été retenues. Dans la suite de l'article, nous utiliserons les termes « comorbidité », « double diagnostic » et « troubles concomitants » de façon interchangeable.

Résultats

Notre fouille a identifié 27 méta-analyses correspondant à nos critères d'inclusion. Reposant sur deux études, la méta-analyse de Ruiz-Veguilla *et al.* (2012) sur les symptômes neurologiques mineurs (*neurologic soft signs*) a été exclue, de même que l'analyse de Talamo *et al.* (2006), qui a été écartée en raison de sa fouille non exhaustive des écrits (Potvin *et al.*, 2007a). De ce nombre, 25 méta-analyses ont été retenues (Tableau 1).

La prévalence de la toxicomanie dans la psychose

L'alcool

Sur un échantillon de 60 études (n = 60 317), le groupe de Koskinen (2009) a effectué une méta-analyse évaluant la prévalence de l'alcoolisme (abus ou dépendance) dans la schizophrénie. Cette synthèse de la documentation scientifique a montré que la prévalence actuelle et la prévalence à vie de l'alcoolisme sont respectivement de 9,4 % et de 20,6 % dans la schizophrénie, et que la prévalence de l'alcoolisme est plus élevée dans la tranche d'âge de 30 à 39 ans. Enfin, la méta-analyse a montré que la prévalence de l'alcoolisme est plus élevée lorsque le DSM-III-R est plutôt utilisé comme système diagnostic que le DSM-IV, l'ICD-9 ou l'ICD-10.

Le cannabis

Sur un échantillon de 35 études, le groupe de Koskinen et collaborateurs (2010) a effectué une méta-analyse évaluant la prévalence des troubles d'utilisation du cannabis (abus ou dépendance) dans la schizophrénie. La méta-analyse a montré que la prévalence actuelle et la prévalence à vie des troubles d'utilisation du cannabis sont de 16 % et 27,1 % dans la schizophrénie, et que la prévalence des troubles d'utili-

sation du cannabis est plus élevée lors du premier épisode psychotique, de même que chez les patients de sexe masculin et chez les patients les plus jeunes.

Le tabac

Sur un échantillon de 20 études incluant 7593 patients, De Leon et Diaz (2005) ont estimé que le risque de fumer *présentement* la cigarette (tabac) est six fois plus élevé dans la schizophrénie que dans la population générale, et que ce risque est davantage accru chez les hommes que chez les femmes atteintes de la schizophrénie (ratio de cote : 7,2 versus 3,3). *À vie*, le risque de fumer régulièrement est trois fois plus élevé dans la schizophrénie que dans la population générale.

Une méta-analyse subséquente de Myles *et al.* (2012a) (41 études), ciblant le premier épisode psychotique (PÉP), a démontré que l'initiation à la consommation du tabac survient en moyenne 5,3 ans avant l'apparition du PÉP. La méta-analyse a montré par ailleurs que la prévalence de la consommation de tabac est de 58,9 % dans le PÉP, ce qui correspond à un risque six fois plus accru de fumer que le risque observé dans la population générale. La prévalence de la consommation de tabac est plus élevée en Australie et en Amérique du Nord qu'elle ne l'est ailleurs dans le monde. En revanche, la prévalence du tabagisme ne change pas après le traitement de la schizophrénie (de 6 à 120 mois).

Étiologie

Le cannabis comme facteur de risque de la psychose

Afin de déterminer si le cannabis est un facteur de risque dans le développement de la psychose, Henquet et collaborateurs (2005) ont effectué une synthèse quantitative de sept études prospectives (n = 112 218). La méta-analyse a montré que la consommation de cannabis accroît de 2,1 fois le risque de développer des symptômes psychotiques ou un trouble du spectre de la schizophrénie. Similairement, Semple et collaborateurs (2007) ont montré dans une seconde méta-analyse (sept études prospectives ou transversales, n = 51 688) que la consommation de cannabis accroît de 2,9 fois (ratio de cote) le risque de développer des symptômes psychotiques ou un trouble du spectre de la schizophrénie.

Ces deux méta-analyses ont été effectuées en prenant des ratios de cote non ajustés en fonction de facteurs potentiellement non confondants tels que le sexe, l'âge de début de consommation ou encore la

vulnérabilité psychotique prémorbide. Afin de corriger cette faille, Moore et collaborateurs (2007) ont effectué une méta-analyse sur cette même thématique, mais en utilisant cette fois des ratios de cote *ajustés*. Leurs résultats ont montré que la consommation de cannabis est associée à un risque *légèrement* accru de développer des symptômes psychotiques ou un trouble de la lignée de la schizophrénie (ratio de cote : 1,41). Dans le cas de la consommation *fréquente* de cannabis, le risque des symptômes psychotiques ou un trouble de la lignée de la schizophrénie est augmenté de 2,1 fois. La méta-analyse n'a pas montré de différence fondamentale entre le fait de développer des symptômes psychotiques ou un trouble du spectre de la schizophrénie.

L'âge d'apparition du premier épisode psychotique

Dans la foulée des études montrant que la consommation de cannabis serait associée au développement de la psychose, des études ont visé à démontrer que l'âge d'apparition du PÉP serait plus précoce chez les consommateurs de cannabis. Large *et al.* (2011) ont effectué une méta-analyse sur la question, regroupant 83 études et 22 519 patients, laquelle a montré que la consommation de cannabis est associée à une apparition du PÉP à un plus jeune âge (effet faible à modéré), ce qui n'est pas le cas pour la consommation d'alcool. Par contraste, une autre méta-analyse basée sur 25 articles (n = 5062) a montré une absence d'association entre le fait de fumer du tabac et l'âge d'apparition du PÉP (Myles *et al.*, 2012b).

Les effets cliniques des substances psychoactives dans la psychose

La violence (envers autrui)

La question de la violence dans la psychose est épineuse. D'une part, on dispose d'évidences montrant que seule une minorité d'actes de violence sont commis par des personnes ayant des troubles mentaux graves (Dumais *et al.*, 2011). D'autre part, il y a des évidences disant que les patients psychotiques seraient plus à risque d'adopter des comportements violents, par rapport à la population générale. Afin de clarifier cette question, le groupe de Fazel *et al.* (2009) a effectué une méta-analyse de 20 études, longitudinales ou transversales, comparant 18 423 patients psychotiques et 1 714 904 personnes de la population générale. Leurs résultats ont montré que le risque d'adopter des comportements violents est cinq fois plus élevé dans la psychose que dans la population générale, qu'il est neuf fois plus élevé chez les patients psychotiques

ayant une toxicomanie cooccurrente, et qu'il est seulement deux fois plus élevé chez les patients psychotiques sans toxicomanie cooccurrente. La méta-analyse a par ailleurs montré que le risque d'adopter des comportements violents est davantage accru chez les femmes que chez les hommes psychotiques (ratio de cote : 7,85 versus 3,98).

Dans une méta-analyse subséquente, visant à identifier l'ensemble des facteurs de risque de la violence dans la psychose, Witt et collaborateurs (2013) ont réuni 110 études incluant 45 533 patients psychotiques. Parmi les nombreux facteurs de risque relevés, l'utilisation problématique (*misuse*) de l'alcool et des drogues et la polyconsommation se sont avérées des facteurs de risque significatifs (ratios de cote de 2,3, de 2,1 et de 10,3, respectivement).

Enfin, dans une méta-analyse portant, plus spécifiquement, sur les patients ayant leur PÉP (neuf études ; n = 2454), Large et Nielssen (2011) ont documenté que la proportion de la violence (toute forme confondue) et de la violence sévère (exemple : homicide) est respectivement de 34,5 et 0,6 % dans cette population. Parmi les divers facteurs de risque trouvés, la consommation de substance psychoactives s'est avérée une variable significativement associée à la violence dans cette population.

La violence envers soi-même (*deliberate self-harm*)

Challis et collaborateurs (2013) ont effectué une méta-analyse sur la prévalence des comportements autoagressifs volontaires (tentative de suicide et automutilation ; violence envers soi-même) dans la psychose. La méta-analyse a montré que la prévalence des comportements autoagressifs volontaires est de 28,4 % avant le traitement du PÉP ; de 9,8 %, durant la période non traitée de l'épisode psychotique ; et de 11,4 % durant le suivi thérapeutique. L'abus d'alcool et la consommation de drogues font partie des facteurs qui augmentent le risque d'adopter des comportements autoagressifs dans la psychose.

Les symptômes psychiatriques

Afin d'évaluer l'impact potentiel de la toxicomanie sur les symptômes psychiatriques de la schizophrénie, quatre méta-analyses ont été effectuées. Dans une première méta-analyse de 20 études transversales (n = 3283), Potvin et collaborateurs (2007) ont montré que la toxicomanie est associée à une exacerbation des symptômes dépressifs de la schizophrénie, surtout dans le cas de l'alcool et de la cocaïne, et que le choix de l'échelle de mesure influence les résultats. Dans une méta-analyse subséquente, Mullin et collaborateurs (2012) ont divisé 23 études

transversales (n = 2024) en fonction de l'utilisation présente ou passée de substances psychoactives. Les résultats ont montré que l'utilisation *courante* de substances psychoactives est associée à une exacerbation des symptômes positifs et dépressifs de la schizophrénie, alors qu'aucune différence en termes de symptômes positifs n'est notée dans le cas de la consommation *passée*. Ces résultats suggèrent, sans le prouver, que l'arrêt de la consommation pourrait s'accompagner d'une amélioration des symptômes positifs. Corroborant ces résultats, une méta-analyse de Gupta et collaborateurs (2013) a mis en relief une absence de différences en ce qui a trait aux symptômes positifs, négatifs et dépressifs entre les patients psychotiques avec et sans historique *passé* de consommation. Dans les études de haute qualité, la méta-analyse a montré que les patients ayant un historique passé de consommation ont, en fait, moins de symptômes positifs.

Paradoxalement, une méta-analyse de Potvin et collaborateurs (2006) a montré que les troubles d'utilisation du cannabis et de la cocaïne sont associés à moins de symptômes négatifs dans la schizophrénie. En raison de la nature transversale des 11 études incluses dans la méta-analyse (n = 1135), il est impossible de déterminer si ces différences de symptomatologie négative sont primaires ou secondaires à la consommation dans la schizophrénie. Par ailleurs, il importe de mentionner que cette méta-analyse a utilisé la *Scale for the Assessment of the Negative Symptoms* (SANS) comme mesure des symptômes négatifs, alors que les méta-analyses ayant utilisé d'autres instruments de mesure n'ont pas mis en évidence de différences de symptômes négatifs relativement à la consommation dans la schizophrénie (Gupta *et al.*, 2013 ; Mullin *et al.*, 2012). L'une des différences notables entre la SANS et d'autres échelles d'évaluation des symptômes négatifs est qu'elle comporte un item d'anhédonie. Or, c'est précisément par rapport à cet item que Potvin *et al.* (2006) ont observé la différence la plus significative entre les groupes.

La durée de la psychose non traitée

Sachant que la durée de la psychose non traitée est liée à un moins bon pronostic dans la psychose, Burns *et al.* (2012) ont réalisé une méta-analyse visant à déterminer si la consommation de substances psychoactives est liée à la durée de la psychose non traitée (neuf études, 1726 patients ayant un PÉP). Cette synthèse n'a pu montrer un lien significatif entre la consommation de substances psychoactives (incluant le cannabis) et la durée de la psychose non traitée. La méta-

analyse a mis en relief des biais potentiels dans les études, notamment le fait que la consommation de cannabis est associée au sexe masculin.

La cognition

Les déficits cognitifs associés à la schizophrénie sont les symptômes qui nuisent le plus les patients dans leur capacité de fonctionner socialement et sur le plan occupationnel (Fett *et al.*, 2011). Sachant que les substances les plus consommées (alcool, cannabis et stimulants) par les personnes psychotiques peuvent provoquer à long terme des déficits cognitifs, plusieurs groupes se sont intéressés aux effets cognitifs de la consommation de substances psychoactives dans la schizophrénie (Potvin *et al.*, 2012). Les résultats n'ont pas démontré une détérioration claire du fonctionnement cognitif dans la schizophrénie, comme attendue.

Dans une première synthèse, Potvin et collaborateurs (2008) ont effectué une méta-analyse de 22 études comparant la performance cognitive de 1870 patients psychotiques avec et sans toxicomanie cooccurrente. La méta-analyse a montré une absence de différence entre les groupes quand on considère le fonctionnement cognitif global des patients. Des sous-analyses ont révélé que les patients avec un double diagnostic ont une meilleure vitesse de traitement de l'information (effet modéré). Des analyses de méta-régression ont mis en évidence une relation linéaire négative entre la taille de l'effet (pour la performance cognitive globale) et l'âge moyen des patients, suggérant que la performance cognitive des participants ayant un trouble comorbide est supérieure à celle des participants non toxicomanes avant l'âge de 35 ans environ, et qu'elle est au contraire inférieure chez les patients âgés de plus de 35 ans. Des sous-analyses effectuées sur un nombre restreint d'études ($n \leq 3$) ont montré que l'alcool semble aggraver les déficits de mémoire de travail dans la schizophrénie ; et que la consommation de cannabis va de pair avec une relative préservation des fonctions exécutives et de la mémoire visuelle. Enfin, la méta-analyse a révélé qu'il y a une plus forte proportion de personnes de sexe masculin parmi les consommateurs que les non-consommateurs schizophrènes.

Plus récemment, deux méta-analyses ont été effectuées, plus spécifiquement, sur les effets du cannabis sur la cognition dans la schizophrénie. Sur un échantillon de huit études ($n = 942$), Rabin et collaborateurs (2011) ont montré que la consommation de cannabis est associée à une meilleure performance cognitive (effets faibles à modérés) dans la schizophrénie, en ce qui a trait à la cognition générale, l'attention et les habiletés visuo-spatiales. Yucel et collaborateurs (2012)

ont eux aussi montré que la consommation de cannabis est associée à une meilleure performance cognitive dans la schizophrénie (n = 572 ; effets faibles à modérés), en ce qui a trait à l'attention, les capacités de planification, la mémoire visuelle et la vitesse de traitement de l'information.

Une dernière méta-analyse a été effectuée, s'intéressant aux effets cognitifs des substances psychoactives *illicites* dans la schizophrénie (19 études, n = 1533) (Donoghue *et al.*, 2012). Cette méta-analyse a montré que la toxicomanie est associée à une meilleure performance cognitive dans la schizophrénie (effet faible), que la polytoxicomanie est associée avec une relative préservation de l'attention et de la mémoire verbale (effets faibles à modérés), alors que la cocaïne est associée avec une détérioration de la mémoire verbale et une préservation des capacités attentionnelles (effets faibles à modérés).

Les symptômes neurologiques

Les antipsychotiques peuvent produire des symptômes extrapyramidaux (SEP), tels que l'akathisie (besoin irrésistible de bouger), la dyskinésie (mouvements oro-faciaux incontrôlables), la dystonie (crampes musculaires) et le parkinsonisme (bradykinésie, tremblements au repos, etc.). Afin de déterminer si la toxicomanie exacerbe les SEP induits par les antipsychotiques dans la schizophrénie, notre groupe a effectué en 2009 une méta-analyse de 16 études incluant 3479 patients (Potvin *et al.*, 2009). Les résultats ont montré que la toxicomanie s'accompagne d'une légère augmentation de la sévérité des SEP dans la schizophrénie. La consommation de cocaïne (n = trois études) est associée à une exacerbation significative des SEP dans la schizophrénie (g = 0,773), ce qui ne semble pas être le cas de l'alcool. La méta-analyse a mis en relief le fait qu'il y a une plus forte proportion de personnes de sexe masculin parmi les consommateurs que les non-consommateurs ayant la schizophrénie.

Le traitement

Les interventions psychosociales

En termes de traitement psychosocial, dans le domaine de la comorbidité, la documentation scientifique disponible recommande d'adopter des interventions dites intégrées (ciblant à la fois la psychose et la toxicomanie), d'adopter une philosophie d'intervention motivationnelle, et non pas moralisatrice, d'assurer une présence intensive dans

la communauté, et d'intégrer des éléments de la thérapie cognitivo-comportementale (TCC ; gestion du stress, gestion des *cravings*, découverte de plaisirs alternatifs, etc.) et/ou la gestion des contingences (*contigency management*), qui vise à renforcer des comportements souhaités (la diminution de la consommation) par des récompenses (Drake *et al.*, 2007).

Une méta-analyse récente a évalué l'efficacité des interventions s'inspirant de ces principes (à divers degrés) chez des personnes ayant un trouble mental grave (surtout la schizophrénie) (32 essais randomisés contrôlés, n = 3165) (Hunt *et al.*, 2013). En raison de l'hétérogénéité des interventions mises à l'épreuve, les études ont été regroupées en fonction des modalités suivantes : l'entrevue motivationnelle, la TCC, l'entrevue motivationnelle jumelée à la TCC, le traitement intégré à long terme (une même équipe assure un suivi intensif dans la communauté), la gestion de cas (*case management*) intensive et la gestion des contingences. Étonnamment, la méta-analyse a montré une absence de différences entre les interventions dites intégrées et les soins habituels, tant sur le plan des symptômes psychiatriques que de la consommation. Seule l'entrevue motivationnelle s'est avérée supérieure aux soins habituels, en ce qui a trait à l'observance et à l'abstinence de l'alcool. Il s'agit toutefois de conclusions tirées d'une seule étude dans les deux cas, et donc, d'un nombre restreint de patients (93 et 28, respectivement). Qui plus est, les auteurs ont noté que les études publiées dans le domaine sont généralement de faible qualité, en raison de la petite taille des échantillons, de l'hétérogénéité des mesures et des populations, de l'attrition élevée et de l'évaluation de l'évolution des patients, qui n'est généralement pas faite de façon aveugle.

Le traitement pharmacologique

L'arrêt tabagique constitue un défi de taille chez la population schizophrène. Dans une méta-analyse de sept études randomisées contrôlées (n = 340), Tsoi et collaborateurs (2013) ont montré que le bupropion, un antidépresseur atypique, a une efficacité supérieure au placebo, qui se traduit par une augmentation des taux de cessation à court terme (risque relatif, RR = 3,03) et à six mois (RR = 2,78), mais pas d'augmentation du nombre de décompensations psychotiques. Sur la base de deux études de courte durée (< six mois) (n = 137), la varénicline, un agoniste des récepteurs nicotiniques, a montré une efficacité supérieure au placebo (RR = 4,74), se traduisant par une augmentation des taux de cessation.

TABLE 1 Caractéristiques et résultats des méta-analyses sur l'association entre psychose et consommation

Auteurs	***Population***	***Sujet***	***Principaux résultats***	***Facteurs confondants***
Burns *et al.*, 2012	9 études ; 1726 patients à leur PEP	Durée non traitée de la psychose	Durée non traitée plus courte mais non significative chez les fumeurs de cannabis ; durée non traitée plus courte mais non significative chez les consommateurs de substances	Biais : Plus d'hommes et âge plus précoce d'apparition de la maladie chez les fumeurs de cannabis ; pas d'hétérogénéité ; pas de biais de publication
Challis *et al.*, 2013	23 études ; 7490 patients à leur PEP	Comportements autoagressifs volontaires (*deliberate self-harm*)	Prévalence de 18,4 % de comportements autoagressifs avant le traitement pour le PEP ; prévalence pendant la période du PEP de 9,8 % ; prévalence de 11,4 % durant le suivi ; augmentation du risque associé à un plus jeune âge d'apparition du PEP, aux idées suicidaires, à l'insight, à l'abus d'alcool ou de drogues, à la dépression et à la durée de la psychose non traitée	Facteurs confondants considérés : ethnicité, sexe, état matrimonial, emploi, niveau d'éducation, symptômes positifs et négatifs, fonctionnement social ; hétérogénéité ; aucun biais de publication
De Leon et Diaz, 2005	20 études ; 7593 patients SCZ	Prévalence du tabagisme	La schizophrénie est associée à un risque augmenté de tabagisme actuel (ratio de cote, RC = 5,9 ; RC des hommes = 7,2 ; RC des femmes = 3,3) et à vie (RC = 3,1)	Facteurs confondants considérés : tabagisme présent vs à vie, sexe, sévérité de la consommation et le groupe de comparaison (contrôles vs autres patients psychiatriques) ; hétérogénéité et biais de publication non évalués
Donoghue *et al.*, 2012	19 études ; 1533 SCZ avec et sans toxicomanie	Cognition	Toxicomanie associée à une performance cognitive globale supérieure (petit effet) ; polytoxicomanie associée à une meilleure attention et mémoire verbale (effet faible à modéré) ; cocaïne, avec une détérioration de la mémoire verbale et une meilleure attention (effet faible à modéré)	Aucune hétérogénéité ; aucun biais de publication

Fazel *et al.*, 2009	20 études ; 18 423 patients SCZ et 1 714 904 contrôles	Violence	Psychose sans toxicomanie : RC = 2,14 ; psychose avec toxicomanie : RC = 8,93 ; hommes : RC = 3,98 ; femmes : RC = 7,85	Facteurs confondants considérés : homicide vs autre comportement violent, violence auto-rapportée vs registre, États-Unis vs Europe, études cas-témoins vs études longitudinales, avant ou après 1999 ; hétérogénéité ; biais de publication
Gupta *et al.*, 2013	20 études ; 2024 patients psychotiques	Symptômes psychiatriques	Abus de substance passé associé à un plus jeune âge, au sexe masculin, à l'histoire médico-légale et à la violence ; l'utilisation passée de substances est associée, dans les études de haute qualité, à moins de symptômes positifs ; chez les patients « chroniques », la consommation passée est associée à davantage de symptômes dépressifs	Facteurs confondants considérés : âge d'apparition de la maladie, hospitalisations, éducation, cannabis vs toute substance ; hétérogénéité ; pas d'évidence de biais de publication
Henquet *et al.*, 2005	7 études prospectives ; 112 218 sujets	Étiologie	Le cannabis augmente le risque de développer des symptômes psychotiques ou un trouble psychotique (RC = 2.,) ; trouble : RC = 2,4 ; symptômes : RC = 1,7	Utilisation de RC *non* ajustés ; absence d'hétérogénéité ; biais de publication non évalué
Hunt *et al.*, 2013	32 essais ; 3165 patients avec troubles mentaux graves (surtout la SCZ)	Traitement	Aucune évidence d'efficacité supérieure de l'approche intégrée ou non intégrée, de la TCC seule, de l'EM plus la TCC et de la gestion des contingences ; léger effet de l'EM seule sur l'abstinence d'alcool	Variables de comparaison : taux de décès, utilisation d'alcool, utilisation de substances, perte au suivi, fonctionnement, qualité de vie, rechute, symptômes psychiatriques ; pas d'hétérogénéité (la plupart des analyses) ; biais de publication non mesuré
Koskinen *et al.*, 2010	35 études ; 5540 patients SCZ	Taux d'abus et de dépendance au cannabis en milieu clinique	Taux actuels de troubles d'utilisation du cannabis = 16 % ; prévalence à vie des troubles d'utilisation du cannabis = 27,1 % ; taux plus élevés chez les patients à leur PEP, de même que chez les hommes et les patients plus jeunes	Facteurs confondants considérés : système diagnostic, patient à l'interne vs à l'externe, sexe, âge et durée de la maladie ; hétérogénéité ; biais de publication non mesuré

Koskinen *et al.*, 2009	60 études ; 30 317 patients SCZ	Taux de l'alcoolisme en milieu clinique	Taux actuel d'abus et de dépendance à l'alcool = 9,4 % ; prévalence à vie de l'alcoolisme = 20,6 % ; le DSM-III-R associé à des taux supérieurs d'alcoolisme ; le taux d'alcoolisme est augmenté chez les patients entre 30 et 39 ans	Facteurs confondants considérés : système diagnostic, patient à l'interne vs l'externe, sexe, âge et durée de la maladie ; hétérogénéité ; biais de publication non évalué
Large et Nilessen, 2011	9 études ; 2454 patients à leur PEP	Violence	Proportion de patients à leur PEP commettant toute violence, de la violence sérieuse et de la violence sévère : 34,5 %, 16,6 % et 0,6 %, respectivement ; violence associée au traitement involontaire, à des antécédents médico-légaux, à l'hostilité, à la manie, à l'abus de substances, au niveau d'éducation, à un plus jeune âge, au sexe masculin et à la durée de psychose non traitée	Facteurs confondants considérés : alcool, dépression, ethnicité, symptômes psychiatriques, introspection, statut socioéconomique, automutilation, état matrimonial, emploi ; hétérogénéité ; faible évidence de biais de publication
Large *et al.*, 2011	83 études (131 échantillons) ; 22 519 patients SCZ	Âge d'apparition de la psychose	L'utilisation de cannabis et de substances est associée à un âge de diagnostic plus précoce (effet de taille faible à modéré) ; pas d'association avec l'alcool	Facteurs confondants considérés : sexe, type de substance psychoactive, sévérité de la consommation ; hétérogénéité ; aucun biais de publication
Moore *et al.*, 2007	7 études de cohorte	Étiologie	La consommation de cannabis est associée à une augmentation du risque de développer des symptômes psychotiques (RC = 1,41) ; pour le trouble psychotique, le RC = 2,58 ; dans le cas de l'utilisation *fréquente* de cannabis, le RC = 2,09	Utilisation de RC non ajustés ; pas d'hétérogénéité (la plupart des analyses) ; absence de biais de publication
Mullin *et al.*, 2012	23 études ; 1565 patients psychotiques	Symptômes psychiatriques	Utilisation actuelle vs antérieure ; utilisation actuelle associée à un âge plus jeune, à davantage de symptômes positifs et dépressifs et à un fonctionnement global détérioré (effet léger à modéré) (chez les patients à leur PEP) (dans les études de haute qualité)	Facteurs confondants considérés : âge d'apparition, sexe, éducation, statut marital, hospitalisations, qualité des études, cannabis vs toute substance ; histoire médico-légale ou de violence, automutilation, hétérogénéité, faible évidence de biais de publication

Myles *et al.*, 2012a	41 études ; nombre total de patients non spécifié	Prévalence de consommation de tabac	Intervalle moyen entre l'initiation tabagique et l'apparition de la psychose = 5,3 ans ; prévalence de l'utilisation du tabac chez les patients à leur PEP = 58,9 % (RC = 6,04, vs contrôles) ; prévalence inchangée après le traitement (entre 6 et 120 mois) ; prévalence plus élevée en Australie et en Amérique du Nord	Facteurs confondants considérés : mesure la consommation de tabac, système diagnostic, types d'admission, localisation, sexe, âge, année de publication ; hétérogénéité ; aucun biais de publication
Myles *et al.*, 2012b	29 études (25 articles) ; 5062 SCZ avec et sans consommation de tabac	Âge d'apparition de la psychose	La consommation de tabac n'est pas associée à l'âge d'apparition de la psychose	Facteurs confondants considérés : sexe, chronicité, mesure du tabac, instrument diagnostic, population, évaluation de la qualité des études ; hétérogénéité ; faible évidence de biais de publication
Potvin *et al.*, 2009	16 études ; 3479 patients SCZ avec ou sans toxicomanie	Symptômes extra-pyramidaux (SEP)	Faible exacerbation des SEP chez les patients SCZ et toxicomanes ; effet modéré à fort dans le cas de la cocaïne	Sous-analyses réalisées en fonction du type de substance psychoactive, du type de SEP et de l'utilisation d'antipsychotiques ; aucune différence dans l'âge, mais différence dans le ratio hommes-femmes ; hétérogénéité ; aucun biais de publication
Potvin *et al.*, 2008	22 études (23 échantillons) ; 1870 patients SCZ avec ou sans toxicomanie	Cognition	Aucune différence intergroupe quant à la performance cognitive globale ; meilleure performance au *Trail Making Test* chez les patients toxicomanes (effet modéré) ; l'âge influe sur la performance cognitive globale, la vitesse de traitement et la mémoire de travail	Pas de différence intergroupe en termes de symptômes positifs et négatifs et de l'âge ; davantage d'hommes SCZ avec une toxicomanie cooccurrente ; hétérogénéité ; biais de publication non évalué
Potvin *et al.*, 2007	20 études ; 3283 patients SCZ avec ou sans toxicomanie	Symptômes dépressifs (échelles multiples)	La toxicomanie est associée à une augmentation de symptômes dépressifs (effet faible à modéré) ; effets supérieurs pour l'alcool et la cocaïne que dans le cas du cannabis	Résultats influencés par le choix d'échelle ; différence intergroupe quant au ratio hommes-femmes, mais n'ayant aucun impact sur les résultats ; hétérogénéité ; biais de publication non évalué

Potvin *et al.*, 2006	11 études ; 1135 patients SCZ avec ou sans toxicomanie	Symptômes négatifs (SANS)	Le cannabis et la cocaïne (pas l'alcool) sont associés à moins de symptômes négatifs ; effet modéré	Pas de différence intergroupe quant à l'âge et au sexe ; aucune hétérogénéité ; biais de publication non évalué
Rabin *et al.*, 2011	8 études ; 942 patients SCZ, avec et sans cannabis	Cognition	Le cannabis associé à une meilleure cognition (habileté cognitive générale, attention et habiletés visuo-spatiales) ; effet faible à modéré ; le cannabis associé à davantage de symptômes positifs	Domaine cognitif ; hétérogénéité non évaluée ; analyse *fail-safe* : la plupart des résultats pourraient être rejetés en ajoutant un petit nombre d'études
Semple *et al.*, 2005	7 études ; 51 688 sujets	Étiologie	Le cannabis augmente le risque de développer un trouble psychotique (RC = 2,9)	Ratios de cote non ajustés ; pas d'hétérogénéité ; pas de biais de publication
Tsoi *et al.*, 2010	21 rapports ; 7 essais contrôlés ; 260 patients SCZ	Bupropion pour la cessation tabagique	Cessation tabagique plus grande avec le bupropion que le placebo à la fin du traitement et à 6 mois ; taux de monoxyde de carbone expiré plus faible avec le bupropion à la fin du traitement	Pas de différences de symptômes positifs et négatifs ; hétérogénéité (monoxyde) ; biais de publication non évalué
Witt *et al.*, 2013	110 études ; 45 533 patients psychotiques	Violence	Facteurs de risque pour la violence : hostilité, abus (*misuse*) d'alcool ou de drogue, non-adhérence au traitement, impulsivité, histoire criminelle	Hétérogénéité dans le cas d'abus (*misuse*) de substances ; biais de publication dans le cas d'abus (*misuse*) de substance
Yucel *et al.*, 2012	10 études ; 572 patients SCZ, avec et sans cannabis	Cognition	La consommation de cannabis est associée à une meilleure performance cognitive (attention, vitesse de traitement, mémoire visuo-spatiale et planification) ; effet petit à modéré	Facteurs confondants considérés : domaine cognitif, utilisation à vie vs actuelle, âge, genre, durée de la maladie, symptômes positifs et négatifs ; hétérogénéité ; aucun biais de publication

EM = entrevue motivationnelle ; PEP = premier épisode psychotique ; RC = ratio de cote ;
SANS = Scale for the Assessment of Negative Symptoms ; SCZ = schizophrénie ;
SEP = symptômes extrapyramidaux ; TCC = thérapie cognitivo-comportementale

Discussion

La prévalence de la toxicomanie dans la schizophrénie

Les méta-analyses publiées à ce jour montrent que la prévalence de la consommation et de la consommation incontrôlée de tabac, d'alcool et de cannabis est élevée dans la schizophrénie, plus particulièrement durant le PÉP, avec un léger déclin de la consommation de l'alcool au cours des 20 dernières années. Il est toutefois possible que cette documentation scientifique surestime la prévalence de la consommation dans la schizophrénie, puisqu'elle repose essentiellement sur des études menées en milieu clinique, et non pas dans la population générale. Cela dit, des études classiques menées dans la population générale ont montré que la prévalence à vie d'une toxicomanie est près de 50 % dans la schizophrénie (Regier *et al.*, 1990). On notera qu'aucune méta-analyse ne s'est intéressée aux psychostimulants, alors qu'il semble y avoir une augmentation, du moins dans certains milieux cliniques, de la consommation d'amphétamines chez les personnes schizophrènes (Salvat *et al.*, 2010). De plus, la consommation de psycho-stimulants semble associée, dans la schizophrénie, à davantage de rechutes psychotiques, de non-observance, d'itinérance et de comportements agressifs, de même qu'à une exacerbation des symptômes psychotiques et dépressifs (Zhornitsky *et al.*, 2012).

Le cannabis comme facteur de risque

Même en tenant compte d'une diversité de facteurs potentiellement confondants, la documentation scientifique suggère que la consommation de cannabis augmenterait le risque de développer des symptômes psychotiques ou un trouble du spectre de la schizophrénie. Il importe toutefois de noter que cette relation est plutôt faible, et qu'il est présentement difficile d'en inférer un message clair de santé publique. Il a été estimé, en effet, qu'il faudrait prévenir de 10 000 à 20 000 cas de consommation de cannabis ou de 3000 à 5000 cas de consommation fréquente (*heavy use*) afin de prévenir un seul cas de schizophrénie (Gage *et al.*, 2013). La documentation scientifique suggère, par ailleurs, que la consommation de cannabis serait associée à une apparition plus précoce du PÉP, ce qui n'est pas le cas en ce qui concerne le tabac et l'alcool. Bien qu'on ne puisse inférer de liens de causalité à partir de ces études transversales, cette relation entre le cannabis et l'âge d'apparition du PÉP est cohérente avec la documentation scientifique suggérant que le cannabis accroîtrait le risque de développer des symptômes

psychotiques. Certains auteurs ont toutefois mis en doute cette relation, car elle pourrait être expliquée par des variables sociodémographiques confondantes (Sevy *et al.*, 2010).

La toxicomanie nuit au pronostic de la schizophrénie

Étonnamment, l'affirmation selon laquelle la toxicomanie nuirait au pronostic de la schizophrénie n'est pas très bien étayée par les évidences empiriques. Certes, les données probantes suggèrent que la toxicomanie serait associée à davantage de symptômes dépressifs dans la schizophrénie. Cette conclusion est toutefois tirée d'études transversales, qui sont davantage influencées par des variables confondantes que ne le sont les études longitudinales. Dans le cas de la cognition, les résultats produits à ce jour sont contradictoires, et ne suggèrent aucunement un simple effet additif de la consommation et de la psychose, surtout dans le cas du cannabis. Ici encore, le manque d'études longitudinales constitue un problème réel. Des données préliminaires suggèrent que la consommation de cocaïne pourrait aggraver les SEP induits par les antipsychotiques, mais cette relation est basée sur un nombre limité d'études. De façon paradoxale, certaines données probantes suggèrent que la consommation de cannabis et de psychostimulants serait associée à moins de symptômes négatifs dans la schizophrénie. Il s'agit toutefois d'une relation qui n'est pas décrite dans toutes les méta-analyses s'étant intéressées aux symptômes négatifs.

En revanche, une relation forte a été décrite entre la toxicomanie et la violence dans la psychose, basée sur l'inclusion de 18 423 patients psychotiques (note : une relation similaire a également été décrite en ce qui concerne la violence contre soi-même). Il demeure toutefois possible que la méta-analyse de Fazel et collaborateurs (2009) ait surestimé la relation entre violence et toxicomanie dans la psychose, puisque leur calcul du risque relatif a été réalisé en utilisant des statistiques non ajustées, ne tenant pas compte d'une panoplie de facteurs confondants. En outre, cette méta-analyse ne permet pas de déterminer l'influence de l'impulsivité et des traits antisociaux ou limites sur la relation entre la toxicomanie et la violence dans la psychose.

Les traitements intégrés

En dépit des nombreuses recommandations consensuelles à cet égard, les données probantes disponibles ne suggèrent pas que les traitements intégrés seraient supérieurs aux soins habituels offerts aux patients comorbides (schizophrénie et toxicomanie). Il est toutefois primordial

de souligner ici que cette absence de preuve ne constitue pas une preuve d'absence d'efficacité. En effet, les études randomisées réalisées dans le domaine ont offert des modalités d'intervention variées, en plus de prendre des mesures d'efficacité peu comparables, de sorte que le nombre de comparaisons disponibles s'avère limité. Aussi, l'absence d'efficacité rapportée par les données probantes pourrait très bien traduire un manque de puissance statistique, plutôt qu'un manque réel d'efficacité.

En revanche, il existe des évidences montrant que le bupropion et la varénicline pourraient faciliter de façon significative la cessation tabagique dans la schizophrénie, bien que cette conclusion soit basée sur un nombre limité d'études. Pour l'instant, les résultats des études évaluant l'efficacité de la thérapie de remplacement à la nicotine demeurent trop hétérogènes pour être utiles. Des études de plus grande envergure sont requises afin de comparer l'efficacité relative du bupropion, de la varénicline et de la thérapie de remplacement à la nicotine, tout en portant attention, bien sûr, aux effets secondaires potentiels de chacune de ces options thérapeutiques.

Conclusions générales

Hormis l'observation d'une haute prévalence de la toxicomanie dans la psychose, deux des postulats fondamentaux du domaine de la comorbidité ne sont pas étayés par des évidences de haute qualité, soit l'affirmation selon laquelle la consommation affecte le pronostic des patients et celle selon laquelle les traitements intégrés seraient supérieurs aux soins habituels. Les données probantes suggèrent certes que la consommation de cannabis augmenterait le risque de développer la psychose, mais cette relation est plutôt faible, de sorte que la recherche dans le domaine s'oriente présentement vers la découverte des caractéristiques des personnes vulnérables aux effets psychoto-mimétiques du cannabis.

Indirectement, le présent article montre qu'il n'existe pas de méta-analyse à propos de plusieurs thèmes d'intérêt dans le domaine de la comorbidité, soit par manque d'études ou par manque de motivation. Sur le plan étiologique, il n'y a pas de méta-analyse sur la consommation de meth-/amphétamines comme facteur de risque de la psychose, bien que ces substances puissent provoquer des psychoses toxiques. D'ailleurs, il n'y a pas, non plus, de méta-analyse sur la prévalence des psychoses toxiques en toxicomanie. Sur le plan clinique, les raisons

subjectives qui incitent les patients psychotiques à consommer n'ont pas fait l'objet d'une synthèse systématique et quantitative. La médecine fondée sur les évidences n'a pas estimé la prévalence des comorbidités médicales chez les patients comorbides, en dépit des effets néfastes pour la santé de la consommation de substances psychoactives. Sur le plan du traitement, on ne dispose pas de données probantes sur l'utilité potentielle des antipsychotiques injectables et de la clozapine chez les patients comorbides. L'efficacité de la thérapie de remplacement à la nicotine pour la cessation tabagique demeure également à démontrer auprès de cette population. Les effets bénéfiques de la nicotine sur le fonctionnement cognitif des patients schizophrènes n'ont pas fait l'objet d'une synthèse quantitative. On en sait fort peu, par ailleurs, sur les liens biologiques entre la psychose et la toxicomanie. Il y a, enfin, une absence de données probantes quant aux problèmes d'observance chez les patients comorbides, ce qui est en soi ironique, puisque les problèmes d'observance rendent difficile la réalisation d'études longitudinales, ce qui nuit, à rebours, à la collecte de données probantes dans le domaine de la comorbidité…

Outre le manque d'études longitudinales, l'hétérogénéité des résultats est l'un des problèmes qui portent le plus entrave au développement de données probantes dans le domaine de la comorbidité (voir Tableau 1). Plusieurs sources pourraient être à l'origine de cette hétérogénéité, incluant l'hétérogénéité diagnostique des populations, les définitions hétérogènes de la consommation (usage, *misuse*, abus, dépendance), ou encore la diversité des milieux de recrutement des populations à l'étude (interne, externe, communauté, milieu urbain, etc.). Les différences hommes-femmes constituent un autre facteur à considérer, puisque la consommation est fréquemment liée au sexe masculin dans la schizophrénie (voir Tableau 1) et que d'importantes différences hommes-femmes existent dans ce trouble psychiatrique (Mendrek et Stip, 2011).

Au total, l'établissement de données probantes dans le domaine de la comorbidité demeure certes prioritaire, et la poursuite de ce noble objectif dépend, ultimement, de notre capacité de réaliser davantage d'études longitudinales impliquant de plus grands échantillons. La levée de certaines contraintes organisationnelles, l'adoption de devis expérimentaux peu contraignants, de type naturaliste, et l'adoption de modèles statistiques tenant compte des pertes au suivi pourraient, en théorie, faciliter la réalisation de telles études. Dans le cas des études contrôlées, l'adoption de mesures homogènes de l'évolution des patients

est simple à réaliser afin de faciliter les comparaisons d'une étude à l'autre. Cela dit, en raison de sa complexité inhérente, la comorbidité constitue possiblement un domaine illustrant bien les limites de la médecine fondée sur les évidences.

Remerciements

Stéphane Potvin est titulaire de la Chaire Eli Lilly de recherche en schizophrénie de l'Université de Montréal, et il est appuyé par le Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal et la Fondation de l'Institut.

RÉFÉRENCES

Burns, J. K. (2012). Cannabis use and duration of untreated psychosis : A systematic review and meta-analysis. *Current Pharmaceutical Design, 18*(32), 5093-5104.

Challis, S., Nielssen, O., Harris, A. et Large, M. (2013). Systematic meta-analysis of the risk factors for deliberate self-harm before and after treatment for first-episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 127*(6), 442-454.

De Leon, J., Diaz et F. J. (2005). A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophrenia Research, 76*(2-3), 135-157.

Donoghue, K. et Doody, G. A. (2012). Effect of illegal substance use on cognitive function in individuals with a psychotic disorder : A review and meta-analysis. *Neuropsychology, 26*(6), 785-801.

Drake, R. E. (2007). Management of substance use disorder in schizophrenia patients : Current guidelines. *CNS Spectrums, 12*(10 Suppl. 17), 27-32.

Dumais, A., Potvin, S., Joyal, C., Allaire, J.-F., Stip, E., Lesage, A., Gobbi, G. et Côté, G. (2011). Schizophrenia and serious violence : A clinical-profile incorporating impulsivity and substance-use disorders. *Schizophrenia Research,* 130, 234-237.

Fazel, S., Gulati, G., Linsell, L., Geddes, J. R. et Grann, M. (2009). Schizophrenia and violence : Systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine, 6*(8), e1000120.

Fett, A. K., Viechtbauer, W., Dominguez, M. D., Penn, D. L., van Os, J. et Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia : A meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *35*(3), 573-588.

Gage, S. H., Zammit, S. et Hickman, M. (2013). Stronger evidence is need before accepting that cannabis plays an important role in the aetiology of schizophrenia in the population. *F1000 Medical Reports,* 5, 2.

Gupta, P., Mullin, K., Nielssen, O., Harris, A. et Large, M. (2013). Do former substance users with psychosis differ in their symptoms from non-substance

users ? A systematic meta-analysis. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 47*(6), 524-537.

Henquet, C., Murray, R., Linszen, D. et van Os, J. (2005). The environment and schizophrenia : The role of cannabis use. *Schizophrenia Bulletin, 31*(3), 608-612.

Hunt, G. E., Siegfried, N., Morley, K., Sitharthan, T. et Cleary, M. (2013). Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database of Systematic Reviews,* 10, CD0001088.

Koskinen, J., Lohonen, J., Koponen, H., Isohanni, M. et Miettunen, J. (2010). Rate of cannabis use disorders in clinical samples of patients with schizophrenia : A meta-analysis. *Schizophrania Bulletin, 36*(6), 1115-1130.

Koskinen, J., Lohonen, J., Koponen, H., Isohanni, M. et Miettunen, J. (2009). Prevalence of alcohol use disorders in schizophrenia : A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 120*(2), 85-96.

Large, M. M. et Nielssen, O. (2011). Violence in first-episode psychosis : A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research, 125*(2-3), 209-220.

Large, M., Sharma, S., Compton, M. T., Slade, T. et Nielssen, O. (2011). Cannabis use and earlier onset of psychosis : A systematic meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, *68*(6), 555-561.

Linscott, R. J., van Os, J. (2013). An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults : On the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychological Medicine*, *43*(6), 1133-1149.

Mendrek, A. et Stip, E. (2011). Sexual dimorphism in schizophrenia : Is there a need for gender-based protocols ? *Expert Reviews in Neurotherapeutics, 11*(7), 951-959.

Moore, T. H., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R., Jones, P. B., Burke, M. et Lewis, G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes : A systematic review. *Lancet, 370*(9584), 319-328.

Mueser, K. T., Drake, R. E. et Wallach, M. A. (1998). Dual diagnosis : A review of etiological theories. *Addict Behav, 23*, 717-734.

Mullin, K., Gupta, P., Compton, M. T., Nielssen, O., Harris, A. et Large, M. (2012). Does giving up substance use work for patients with psychosis ? A systematic meta-analysis. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 46*(9), 826-839.

Myles, N., Newall, H. D., Curtis, J., Nielssen, O., Shiers, D. et Large, M. (2012a). Tobacco use before, at, and after first-episode psychosis : A systematic meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry, 73*(4), 468-475.

Myles, N., Newall, H., Compton, M. T., Curtis, J., Nielssen, O. et Large, M. (2012b). The age at onset of psychosis and tobacco use : A systematic meta-analysis. *Socical Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 47*(8), 1243-1250.

Potvin, S., Stavro, K. et Pelletier, J. (2012). Paradoxical cognitive capacities in dual diagnosis schizophrenia : The quest for explanatory factors. *Journal of Dual Diagnosis, 8*(1), 35-47.

Potvin, S., Blanchet, P. et Stip, E. (2009). Substance abuse is associated with increased extrapyramidal symptoms in schizophrenia : A meta-analysis. *Schizophrenia Research, 113*(2-3), 181-188.

Potvin, S., Joyal, C. C., Pelletier, J. et Stip, E. (2008). Contradictory cognitive capacities among substance-abusing patients with schizophrenia : A meta-analysis. *Schizophrenia Research, 100*(1-3), 242-251.

Potvin, S., Sepehry, A. A. et Stip, E. (2007b) Meta-analysis of depressive symptoms in dual-diagnosis schizophrenia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 41*(10), 792-799.

Potvin, S., Sepehry, A. A. et Stip, E. (2007a). Comorbid substance-use in schizophrenia : The file drawer effect. *Schizophrenia Research, 90*(1-3), 351-352.

Potvin, S., Sepehry, A. A. et Stip, E. (2006). A meta-analysis of negative symptoms in dual-diagnosis schizophrenia. *Psychological Medicine, 36*(4), 431-440.

Rabin, R. A., Zakzanis, K. K. et George, T. P. (2011). The effects of cannabis use on neurocognition in schizophrenia : A meta-analysis. *Schizophrenia Research, 128*(1-3), 111-116.

Regier, D. A., Farmer, M. E. et Rae, D. S. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA,* 264, 2511-2518.

Ruiz-Veguilla, M., Callado, L. F. et Ferrin, M. (2012). Neurologic soft signs in patients with psychosis and cannabis abuse : A systematic review and meta-analysis of paradox. *Current Pharmaceutical Design*, *18*(32), 5156-5164.

Salvat, E., Abdel-Baki, A., Nicole, L., Ouellet-Plamondon, C., Potvin, S., Artaud, L., Granger, B., Stip, E., Lesage, A. et Lalonde, P. (2010). Persistent substance use disorder in first-episode psychosis : 2-year outcomes within the Université de Montréal network. *Early Intervention in Psychiatry*, 4, 158.

Semple, D. M., McIntosh, A. M. et Lawrie, S. M. (2005). Cannabis as a risk factor for psychosis : Systematic review. *Journal of Psychopharmacology, 19*(2), 187-194.

Sevy, S., Robinson, D. G., Napolitano, B., Patel, R. C., Gunduz-Bruce, H., Miller, R., McCormack, J., Lorell, B. S. et Kane, J. (2010). Are cannabis use disorders associated with an earlier age at onset of psychosis ? *Schizophrenia Research, 120*(1-3), 101-107.

Talamo, A., Centorrino, F., Tondo, L., Dimitri, A., Hennen, J. et Baldessarini, R. J. (2006). Comorbid substance-use in schizophrenia : Relation to positive and negative symptoms. *Schizophrenia Research, 86*(1-3), 251-255.

Tsang, H. W., Leung, A. Y., Chung, R. C., Bell, M. et Cheung, W. M. (2010). Review on vocational predictors : A systematic review of predictors of vocational outcomes among individuals with schizophrenia : An update since 1988. *Australian and New Zealand Journal of Psychiat*ry, *44*(6), 495-504.

Tsoi, D. T., Porwal, M. et Webster, A. C. (2010). Efficacy and safety of bupropion for smoking cessation and reduction in schizophrenia : Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry, 196*(5), 346-353.

Witt, K., van Dorn, R. et Fazel, S. (2013). Risk factors for violence in psychosis : Systematic review and meta-regression analysis of 10 studies. *PLoS one, 8*(2), e55942.

Yucel, M., Bora, E., Lubman, D. I., Solowij, N., Brewer, W. J., Cotton, S. M., Conus, P., Takaqi, M. J., Fornito, A., Wood, S. J., McGorry, P. D. et Pantelis, C. (2012). The impact of cannabis use on cognitive functioning in patients with schizophrenia : A meta-analysis of existing findings and new data in a first-episode sample. *Schizophrenia Bulletin, 38*(2), 316-330.

Zhornitsky, S., Jutras-Aswad, D., Stip, E., Rompré, P.-P. et Potvin, S. (2012). Chapter 3 : Cocaine in schizophrenia. Dans : Fang, X. C. et Yue, L. (dir.) *Cocaine Abuse : Pharmacology, Treatment and Relapse Prevention*. New York : NovaScience Publishers.

Ziedonis, D. M., Smelson, D., Rosenthal, R. N., Batki, S. L., Green, A. I., Henry, R. J., Montoya, I., Parks, J. et Weiss, R. D. (2005). Improving the care of individuals with schizophrenia and substance-use disorders : Consensus recommendations. *J Psychiatr Pract,* 11, 315-339.